

# Tratamiento farmacológico, presente y futuro para el paciente con trastorno por estrés postraumático

Matthew J. Friedman, MD, PhD

Existen muchos retos para escribir un artículo sobre la farmacoterapia del trastorno por estrés postraumático (PTSD). El problema más obvio es que la literatura publicada sobre ensayos clínicos es demasiado escasa e inconsistente para que pueda hacer recomendaciones de fiar. Segundo, lo que nosotros entendemos actualmente sobre la psicobiología del PTSD es tan complicado que es difícil predecir qué clases de fármacos pueden tener la expectativa de mejorar y qué grupo de síntomas. Tercero seleccionar el mejor fármaco implica tener en cuenta la realidad clínica que el paciente con PTSD usualmente exhibe con un espectro de diagnósticos comorbidos (por ejemplo depresión, ansiedad, trastornos de ansiedad, y dependencia o abuso de agentes químicos). A pesar de estas muchas consideraciones, los psiquiatras deben sumergirse en este mar de incertidumbres actuales y tomar las decisiones más inteligentes que puedan, sobre qué drogas o qué fármacos prescribir a sus pacientes con PTSD.

Reconozco que los clínicos no pueden esperar ni a la publicación de ensayos clínicos al azar ni esperar al desarrollo de nuevos agentes farmacológicos seguros anti PTSD, por ello ofreceré algunas sugerencias sobre el tratamiento basado en mis interpretaciones de las evidencias actuales. Haré eso entendiendo que éstas son meras indicaciones y tentativas que seguramente se necesitarán revisar en la medida que continuemos aprendiendo más y sepamos más sobre la psicobiología del PTSD y sobre los tratamientos farmacológicos para este trastorno. Primero y sin embargo es necesario establecer un contexto y presentar la evidencia en la cual basaré estas recomendaciones, revisando lo que sabemos sobre la farmacoterapia, la psicobiología y la comorbilidad del PTSD.

## FARMACOTERAPIA

### Inhibidores de la Recaptación Selectiva de la Serotonina (SSRIs)

En el único ensayo clínico publicado de un SSRI (fluoxetina), van der Kolk y asociados<sup>(1)</sup>, observaron una marcada reducción en el total de los síntomas del PTSD, especialmente con respecto a los síntomas de adormecimiento o excitación entre supervivientes civiles con traumas con

PTSD, pero no entre veteranos con PTSD relacionados con la guerra. Es probable que estas diferencias no sean el resultado de traumas civiles versus militares, sino que se deban a que la severidad y la cronicidad es mayor entre los veteranos. Estos resultados eran específicamente relacionados con la mejora de los síntomas del PTSD y no se pueden atribuir a las acciones antidepressivas de la fluoxetina.

Además, se han publicado un número de ensayos abiertos e informes de casos referentes al SSRIs, tales como fluoxetina, sertralina y fluvoxamina (ver Friedman<sup>(2)</sup>). En general, los investigadores se han quedado impresionados por la capacidad de los SSRIs para reducir los síntomas de adormecimientos de PTSD porque otros fármacos que se probaron, así mismo no parecían tener esta propiedad. En dos estudios recientes abiertos con fluoxetina en supervivientes<sup>(3)</sup> por traumas de violación y fluvoxamina en veteranos de combate de Vietnam<sup>(4)</sup>, los tres grupos (re-experiencias, evitación, o adormecimiento, y pre-excitación) de síntomas PTSD se redujeron dramáticamente con el tratamiento con SSRI. Los estudios con fluvoxamina son particularmente significativos, porque los veteranos se quejaron menos de insomnio o de los efectos relativos a la excitación, que con otros SSRIs que se habían ensayado.

Davidson y asociados<sup>(5)</sup> subrayaron la importancia de usar una medida global del estatus clínico tal como la Escala Global de las Impresiones Clínicas (CGI), en ensayos farmacológicos, mas que centrarse totalmente en el Diagnostic and Statistical Manual, 4ª edición (DSM-IV) en vez de concentrarse en los grupos de síntomas del DSM-IV. En su análisis de las pruebas de fármacos versus placebo SSRI generalmente producían mayores mejoras CGI que el placebo. Aún más significativo, ellos mostraron que la mayoría de pacientes PTSD, que claramente respondieron al tratamiento hacia el final de la prueba de la duodécima semana, habían mostrado una marcada mejora de CGI después de sólo dos semanas de administración con SSRI. Además, Davidson y sus colegas pusieron en tela de juicio dos asunciones generales relativas al tratamiento con SSRI para PTSD, resumiendo: (a) los SSRI mejorarán todos los grupos de síntomas de PTSD y también producirán (CGI) mejoras globales, y (b) la mayoría de los pacientes que responden a los fármacos exhibirán mejora CGI a las 2 semanas del tratamiento con SSRI.

Los SSRI son también una elección atractiva porque reducen el consumo de alcohol. De hecho, Brady y asociados<sup>(6)</sup> observaron reducciones significativas tanto en los síntomas PTSD como en el consumo de alcohol siguiendo el tratamiento con sertralina en sujetos que tenían comorbilidad para PTSD y dependencia al alcohol. Esto es un hallazgo importante porque existe una alta comorbilidad en términos de cifras entre PTSD y alcohol, abuso/dependencia entre pacientes que buscan tratamiento.

Finalmente, SSRI pueden ser clínicamente útiles porque un número de síntomas asociados con PTSD pueden producirse por mecanismos serotoninérgicos. Estos incluyen la rabia, impulsividad, intentos de suicidio, humor depresivo, síntomas de pánico, pensamiento obsesivo y comportamientos asociados con el abuso/dependencia de alcohol o drogas<sup>(7)</sup>.

## OTROS AGENTES SEROTONINÉRGICOS

La trazodona y la nefazodona son antidepresivos serotoninérgicos con propiedades de bloqueo de ambos SSRI y 5-HT<sub>2</sub>. Un ensayo reciente abierto de trazodona realizado en seis veteranos de Vietnam<sup>(8)</sup> resultó con significativas

reducciones clínicas, en todos los grupos de síntomas de PTSD, con mejora específica en los síntomas de re-experiencia y excitación. La trazodona ha recibido una atención renovada recientemente, por su capacidad de dar marcha atrás al insomnio causado por agentes SSRI tales como la fluoxetina y la sertralina. Como resultado, muchos pacientes con PTSD que recibían tratamiento con SSRI también recibieron trazodona (25-500 mg) por la noche. Las ventajas de la trazodona sobre los hipnóticos convencionales es que su modo mayor serotoninérgico de acción tiene sinergia con todos los tratamientos SSRI, sus propiedades sedantes promueven el sueño, y su acción supresiva REM puede reducir las pesadillas traumáticas<sup>(9)</sup>.

La nefazodona es muy parecida a la trazodona con respecto a sus mecanismos de acción pero parece tener mayor potencia. No existen informes actuales publicados sobre nefazodona como tratamiento de PTSD aunque hay estudios multicéntricos que están actualmente en desarrollo.

La buspirona es un ansiolítico no sedante que actúa como una 5-HT<sub>1A</sub> agonista parcial que reduce la ansiedad, el insomnio, los flashbacks, y el humor deprimido en tres veteranos de guerra varones con PTSD<sup>(10)</sup>.

La ciproptadina es un antagonista 5-HT que según se sabe puede suprimir las pesadillas traumáticas. En un caso de seis pacientes PTSD la ciproptadina redujo las pesadillas pero no otros síntomas PTSD<sup>(2)</sup>. No hay más publicaciones sobre estos resultados.

## AGENTES ANTIADENERGICOS: PROPRANOLOL, CLONIDINA, Y GUANFACINA

No hay dudas que la disregulación adrenérgica está asociada con PTSD crónico<sup>(11,12)</sup>. Por consiguiente, es sorprendente que hayan habido pocas investigaciones con el antagonista beta-adrenérgico propranolol, o con el agonista alfa-2, clonidina, a pesar de que se informó hace años, en 1984, del hecho de que habían resultados positivos con ambos fármacos<sup>(13)</sup>. Ciertamente, no existen ensayos clínicos al azar con ninguno de ellos, aunque hay un informe<sup>(14)</sup> en el cual propranolol se le administró a 11 niños con abuso físico y/o sexual con PTSD en un diseño A-B-A (6 semanas sin -6 semanas con - 6 semanas sin medicación). Se observaron durante el tratamiento farmacológico reducciones significa-

tivas en re-experimentación y síntomas de excitación, pero los síntomas reprodujeron una recaída por la severidad del pretratamiento después de la interrupción de la medicación. Existen sólo otros dos informes publicados con el tratamiento mediante propranolol para PTSD<sup>(15)</sup>: un ensayo abierto con éxito en el cual los síntomas de re-experimentación y excitación se vieron reducidos en veteranos de Vietnam y un ensayo abierto sin éxito con refugiados camboyanos con PTSD.

Existen cuatro informes sobre ensayos abiertos con el agonista alfa-2 adrenérgico, clonidina<sup>(15)</sup>, en los cuales se observó la reducción con éxito de muchos síntomas de PTSD y asociados tales como las pesadillas nocturnas, recuerdos intrusivos, hipervigilancia, insomnio, reacciones asustadas, y explosiones de enfado. Además, los pacientes en estos ensayos informaron de una mejora de humor y capacidad de concentración. Es importante notar que tres poblaciones clínicamente diferentes participaron en estos ensayos: veteranos del Vietnam, niños con abusos y refugiados camboyanos. En el último estudio una combinación de clonidina/imipramina fue más efectiva que otros fármacos solos. Se informó también<sup>(16)</sup> que los niños de preescolar (3-6 años) podían tolerar un período de clonidina cada 5 días mejor que una dosis oral de 0,1 mg una o dos veces al día.

Algunas veces, pacientes que tienen una respuesta inicial favorable a la clonidina parecen desarrollar tolerancia a este fármaco resultando una vuelta a los síntomas PTSD. Hay dos casos recientes en los cuales la clonidina si fue reemplazada por el agonista alfa-2 adrenérgico, guanafacina, (que tiene una vida media más larga: 18-22 horas) después de que se había desarrollado la tolerancia. En ambos casos, la supresión completa de los síntomas PTSD fue otra vez alcanzada y mantenida a lo largo del curso subsecuente del tratamiento<sup>(17-18)</sup>.

## **INHIBIDORES DE LA MONOAMINA OXIDASA (IMAOS)**

La fenelcina produjo una reducción excelente de los síntomas PTSD durante un ensayo clínico aleatorio de 8 semanas<sup>(19)</sup> pero fue menos eficaz que el placebo en un estudio cruzado de 4 semanas<sup>(20)</sup> donde el alto grado de personas que dejaron el tratamiento pudo haber subvertido la validez

del estudio. Los resultados negativos en este último estudio, pueden deberse al diseño del estudio, la duración del tratamiento, o la respuesta inusualmente alta del placebo. Además, ha habido dos ensayos abiertos con éxito de fenelcina, hay un número de casos informados positivos<sup>(21)</sup>, y un ensayo reciente negativo con fenelcina<sup>(22)</sup>. Con la excepción de un caso reportado con tratamiento con éxito para refugiados Indochinos con tranilcipromina o isocarboxácida, todos los resultados publicados con tratamiento con IMAOS para PTSD conciernen a la fenelcina<sup>(21)</sup>.

Una revisión comprensiva de todos los resultados publicados con tratamiento con IMAOS<sup>(23)</sup> encontraron que los IMAOS producen de un moderado a una buena mejora global, en el 82% de todos los pacientes, primeramente como resultado de una reducción en los síntomas de re-experiencia, tales como recuerdos intrusivos, pesadillas traumáticas, flashbacks PTSD. El insomnio también mejoró. No se encontró mejora, sin embargo, síntomas de evasión o adormecimiento en PTSD, o de hiperexcitación, o síntomas depresivos o de pánico y ansiedad.

A pesar de estos resultados positivos, la mayoría de los clínicos son resistentes a prescribir IMAOS porque piensan que los pacientes PTSD pueden ingerir alcohol o drogas lícitas farmacológicamente contraindicadas o que pueden no adherirse a las restricciones dietéticas necesarias. Se ve con esperanza, que hay un interés renovado en esta clase de fármacos, cuando los inhibidores de la MAO-A, tales como la moclobemida estén más disponibles. A diferencia de la fenelcina, estas drogas no son hepatotóxicas y tienen un bajo riesgo en producir hipertensión cuando se combinan con alimentos que contienen tiramina. Además la moclobemida, produce una reducción significativa en los síntomas de re-experiencia PTSD y de los síntomas de evitación en un ensayo reciente abierto con 20 pacientes<sup>(24)</sup>.

## **BROFAROMINA**

La brofaromina es un fármaco en investigación, que es tanto un SSRI como un inhibidor reversible MAO-A. Dos estudios multicéntricos con este fármaco han sido decepcionantes<sup>(25,26)</sup>, y como resultado ese fármaco no ha sido comercialmente desarrollado. Dados los resultados previos sugestivos positivos tanto SSRI como IMAOS, es

**Tabla 1. Resumen de los efectos de los fármacos en el PTSD y síntomas asociados**

	Probable	Posible	Posible
Clase de fármaco	Efectos PTSD	Efectos PTSD	Síntomas Asociados
SSRI	C (adormecimiento)	B, D	Rabia, impulsividad, suicidios, depresión, agresión pánico/ansiedad, pensamientos obsesivos, abuso químico/dependencia
Antiadrenérgicos	B,D	C (disociación)	Rabia, agresión, pánico/ansiedad
IMAO	B	D (insomnio)	Depresión, pánico/ansiedad
TCA	B	D (insomnio)	Depresión, pánico/ansiedad
Benzodacepinas	-	B,D	Pánico/ansiedad
Anticonvulsivos	D	B,C	Impulsividad, agresión
Antagonistas narcóticos	B (adormecimiento)	-	Abuso químico/dependencia (puede empeorar los síntomas B y D)
Antipsicóticos	-	D (hipervigilancia)	Síntomas psicóticos

\*Abreviaturas: B, síntomas PTSD B: recuerdos intrusivos, pesadillas traumáticas, "flashbacks", etcétera; C, síntomas PTSD C: conducta de evasión, adormecimiento psíquico, disociación, etcétera; D, síntomas PTSD D: insomnio, irritabilidad, excitación, hipervigilancia, hiperexcitabilidad, etcétera. SSRI: inhibidores de recaptación selectiva de serotonina; IMAO: inhibidores de la monoamina oxidasa; TCA: antidepresivos tricíclicos.

sorprendente que la brofaromina no haya sido eficaz para PTSD. Una revisión cuidadosa de los datos muestran que un alto grado inusual de mejora existe (30%), en el grupo placebo puede haber oscurecido la eficacia de la brofaromina. Lo que es más, al final del ensayo, el 55% de los pacientes que recibieron brofaromina contra el 26% de los pacientes con placebo, no mostraron un diagnóstico completo de criterios para PTSD tras 14 semanas de tratamiento. Eso sugiere que el fármaco puede además haber sido clínicamente superior al placebo<sup>(26)</sup>. Parece que deberían realizarse en el futuro subsecuentes estudios con estos fármacos de esta naturaleza.

## ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS (TCAs)

Se han hecho tres ensayos clínicos aleatorios, numerosos informes de casos y ensayos abiertos con TCAs<sup>(27)</sup>. Los resultados fueron confusos y por lo general modestos en magnitud. La imipramina produjo mejorías globales estadística y clínicamente significativas y una reducción en la re-experimentación de síntomas después de una prueba de 8 semanas de duración<sup>(29)</sup>. La amitriptilina produjo una mejoría significativa en la media global de PTSD; produjo así mismo una reducción significativa aunque modesta en síntomas de evasión/adormecimiento, pero no en síntomas de re-experimentación o estimulación

después de un tratamiento de 8 semanas<sup>(28)</sup>. Por último, la desipramina no fue más efectiva que el placebo tras una prueba de paso de 4 semanas<sup>(29)</sup>. En sus análisis de 15 casos aleatorios, de pruebas abiertas y de informes de casos en relación al tratamiento con TCA para PTDS, Southwick y sus socios<sup>(23)</sup> descubrieron que el 45% de los pacientes mostraban una mejoría de moderada a buena posterior al tratamiento, mientras que los IMAOS producían una mejoría global en el 82% de los pacientes que lo recibían. Al igual que con los IMAOS, la mayor parte de la mejora era el resultado de las reducciones en la re-experimentación, más que en los síntomas de evasión/adormecimiento o de estimulación. También se hizo patente la necesidad de tratamientos de 8 semanas como mínimo para alcanzar resultados clínicos positivos en los combatientes militares veteranos.

En resumen, los TCAs reducen en los PTSD la re-experimentación y/o algunos síntomas, pero no han demostrado la eficacia de los SSRIs o de los IMAOS. Además, muchos pacientes de PTSD no toleran bien sus efectos secundarios. Tanto por su relativa falta de potencia, como por sus efectos secundarios y su incapacidad de reducir los síntomas de evasión/adormecimiento, se ha sustituido a los TCAs por SSRI como primera línea de drogas en el tratamiento de PTSD. Sin embargo, esto

puede tratarse de un juicio precipitado, porque las TCAs se probaron principalmente en veteranos con PTSD graves y crónicos, mientras que los SSRI se probaron mayormente en grupos de gente no veterana. De hecho, en realidad los TCAs han superado a los SSRIs en reducir la gravedad de PTSD entre los combatientes veteranos<sup>(5)</sup>.

## Benzodiazepinas

Aunque en algunos marcos clínicos ha habido una gran cantidad de benzodiazepinas recetadas para pacientes con PTSD, solamente existen cuatro publicaciones sobre el tratamiento de las benzodiazepinas para pacientes con PTSD. En un ensayo clínico aleatorio con alprazolam<sup>(80)</sup> y dos pruebas abiertas con alprazolam y clonacepam respectivamente, no se pudo observar ninguna mejoría en los síntomas básicos de re-experimentación, evasión o adormecimiento de los PTSD. No obstante, en todos los estudios los pacientes expresaron una disminución del insomnio, la ansiedad y la irritabilidad. Por último, entre los pacientes con PTSD que sufrían de perturbaciones en la disociación de identidad, el clonacepam redujo con éxito el insomnio, las pesadillas y los ataques de pánico en cinco de los pacientes, aunque no en muchos más sin reducir los síntomas de evasión o disociación<sup>(15,81)</sup>. En resumen, las benzodiazepinas no ofrecen demasiado para los síntomas de intrusión o de evasión/adormecimiento de los pacientes con PTSD, pero pueden reducir la ansiedad, la excitabilidad, la irritabilidad y el insomnio. Por otro lado, existe el riesgo de prescribir tales productos a muchos pacientes con abuso o dependencia de alcohol o drogas, y se ha observado un síndrome de abstinencia muy fuerte después de una interrupción brusca de alprazolam en los pacientes con PTSD<sup>(14)</sup>.

## Anticonvulsivos

Según algunas propuestas, tras la exposición a hechos traumáticos, los núcleos límbicos se encienden o se sensibilizan de modo que, en lo sucesivo, exhiben una respuesta excesiva a estímulos traumáticos de menor intensidad<sup>(32)</sup>. Como resultado, se realizaron varios ensayos abiertos con fármacos anticonvulsivos/antiencendido

en pacientes con PTSD. En cinco de los estudios, la carbamazepina produjo una disminución en los síntomas de re-experimentación y excitación, mientras que en otros tres estudios, el valproato produjo una reducción en los síntomas de evasión/adormecimiento y excitación (pero no en los de re-experimentación)<sup>(15)</sup>. Sin duda nos encontramos ante un área de investigación prometedora para el futuro.

## Antagonistas narcóticos

Glover, tras plantear la hipótesis de que el adormecimiento en los PTSD es el resultado de una actividad opiácea endógena excesiva, dirigió un ensayo abierto con el antagonista narcótico nalmafeno. Según esta hipótesis, 8 de 18 veteranos de Vietnam con PTSD presentaron una reducción del adormecimiento, mientras que otros 10 pacientes no mostraron ni mejoría ni empeoramiento del pánico, la ansiedad, o los síntomas de hiperexcitación, que la inhibición del adormecimiento por el nalmafeno podría haber causado.

McGee<sup>(34)</sup> recetó a un paciente límite el antagonista narcótico naltrexone, para prevenir una hipotética elevación de los niveles opiáceos después de la auto-mutilación, la cual según McGee, podía estar reforzando su tendencia reiterada a cortarse en los brazos con una cuchilla de afeitar durante los periodos de estrés. Tal y como se pronosticó, 50 mg de naltrexone al día evitaron cualquier tipo de conducta autolesionante, y así mismo se asociaron a un estado de sobriedad continuado durante aproximadamente un año.

## Antipsicóticos

Antes de los avances empíricos y conceptuales alcanzados durante los últimos 15 años, se consideraba a menudo que los pacientes con PTSD sufrían de un trastorno psicótico, debido a su profunda agitación, la hipervigilancia o paranoia, la impulsividad y los estados disociativos. No obstante, los tiempos han cambiado y el criterio general es que la mayor parte de estos síntomas van a responder a la medicación antiadrenérgica o antidepresiva, y que las medicinas antipsicóticas deben ser recetadas únicamente a los pacientes poco comunes con PTSD que pre-

**Tabla 2** Tratamientos ideológicos posibles de las anomalías psicobiológicas teóricamente asociadas al PTSD

Anomalía Psicobiológica Propuesta	Resultados clínicos Posibles	Tratamiento farmacológico Posible
Hipereactividad adrenérgica	Hiperexcitación, re-experiencia, disociación, rabia/agresión, pánico/ansiedad	Agonistas adrenérgicos Alfa-2 agonistas adrenérgicos Beta-2 IMAO?, TCA?
Realimentación negativa impulsada por HPA	Intolerancia al estrés	Glucocorticoides SSRI's?
Disregulación opiácea	Adormecimiento, abuso/dependencia química	Antagonistas opiáceos SSRI's?
Niveles elevados de CRF	Hiperexcitación, re-experimentación pánico/ansiedad	Antagonistas CRF, impulsador neuropéptido Y? Agonista adrenérgico Alfa-2
Sensibilización/encendido	Hiperexcitación, re-experimentación	Carbamacepina, valproato
Desregulación glutamatérgica deterioro del procesado de información y memoria	Disociación	Facilitadores NMDA?
Desregulación serotoninérgica hiperexcitación síntomas asociados*	Adormecimiento, re-experimentación	SSRI's, buspirona?
Aumento de la actividad tiroidea	Hiperexcitación	Bloqueadores Beta-adrenérgicos

\*Los síntomas asociados incluyen: rabia, agresión, impulsividad, depresión, pánico/ansiedad, pensamientos obsesivos, abuso/dependencia química. Abreviaciones: HPA, pituitaria hipotalámica adrenocortical; CRF- factor de emisión de corticotropina; NMDA- aspartato n-metil-d; SSRI- inhibidores de recaptación selectiva de serotonina; IMAOS- inhibidores de la monoamina oxidasa; TCA- antidepresivos tricíclicos.

senten síntomas psicóticos<sup>(15)</sup>. Sin embargo, esto puede tratarse de una conclusión prematura, puesto que los médicos han empezado a recetar antipsicóticos atípicos (como por ejemplo risperidone, olancepina, quetiapina, y otros más) para pacientes refractarios de PTSD. Algunas de las observaciones anecdóticas preliminares han resultado esperanzadoras. Se trata de un área de investigación futura a tener muy en cuenta.

Pese a las indicaciones que apoyan la existencia de un subgrupo de pacientes psicóticos con PTSD, que se caracteriza por la agresión física, aislamiento social, falta de autoestima, y alucinaciones relacionadas con el trauma, y que son refractarios ante el tratamiento neuroléptico<sup>(15)</sup>, hay dos informes de casos publicados que describen el tratamiento con éxito de los pacientes de PTSD con psicosis comórbida, con tioridacina<sup>(85)</sup> y clozapina<sup>(86)</sup> respectivamente. También este área necesita de investigaciones futuras, y en especial sobre fármacos antipsicóticos atípicos.

## Resumen

Los resultados de los ensayos con fármacos están resumidos en la tabla 1. Al estudiar esta tabla es importante tener en cuenta que se trata de una serie de sistemas complejos que son interactivos los unos con los otros. El hecho de que un SSRI pueda producir un síntoma de alivio no significa necesariamente que el problema principal sea una anomalía del sistema 5-HT. Puede significar que las neuronas 5-HT ejerzan efectos indirectos más que directos, mediante su modulación de otros sistemas neurobiológicos (por ejemplo, el opiáceo HPA), cuya interrupción sea la causa directa de estos síntomas de PTSD. Planteado llanamente, esto puede explicar por qué los SSRI pueden mejorar efectivamente muchos de los síntomas de PTSD que no son propiamente serotoninérgicos por naturaleza (tabla 2).

Al igual que en los fármacos serotoninérgicos, los agentes adrenérgicos pueden precipitar indirectamente los "flashbacks" y los síntomas disociativos. Esto ocurre por

su intervención en los mecanismos glutamatérgicos que son los mayores mediadores de la disociación<sup>(37)</sup>. El que el antagonista adrenérgico alfa-2 yohimbina pueda provocar disociación en pacientes con PTSD, explicaría por qué en mi propia experiencia clínica, el antagonista adrenérgico alfa-2, clonidina, es un tratamiento útil para los síntomas disociativos.

## PSICOBIOLOGÍA

Tal y como hemos estudiado anteriormente en este artículo y en algún otro<sup>(11,12,38)</sup>, se han propuesto varios modelos animales y mecanismos psicológicos para el PTSD, entre los que se incluyen el acoplamiento por miedo, la resistencia al hábito/la extinción, la sensibilización/adormecimiento, la alarma creada por el temor, el estrés incontrolable/impredecible/inevitable, la disociación peritraumática, el abandono temprano de la evolución maternal, un cambio neurobiológico de homeostasis a alostasis, y una degeneración del hipocampo provocada por el estrés. El PTSD se muestra como un trastorno complejo, que se asocia a unas alteraciones estables y profundas de muchos de los sistemas psicobiológicos que han evolucionado para que la especie humana pudiera hacerles frente, adaptarse y sobrevivir. Las funciones fundamentales psicobiológicas tales como el procesado de información, el acoplamiento, la valoración y la memoria aparecen alteradas en los pacientes con PTSD. Cabe la posibilidad de que el PTSD no sea una anomalía psicobiológica unitaria, sino que (como en el caso de la fiebre y el edema) haya varios mecanismos probables mediante los que este trastorno se desarrolle. Otra posibilidad es que haya diferentes subtipos psicobiológicos de un mismo trastorno común de PTSD. En realidad, muchos de los investigadores han llegado a la conclusión de que, dada esta complejidad, no exista un modelo animal único que pueda aplicarse al PTSD<sup>(38)</sup>.

La tabla 2 resume las anomalías psicobiológicas en PTSD en que intervienen neurotransmisores específicos, y sistemas neurohormonales y neuroendocrinos<sup>(11,12,38)</sup>. Esta información es importante para las estrategias farmacológicas presentes o futuras, en las que es necesario seleccionar una clase de fármacos específicos por su reac-

ción en sistemas psicobiológicos específicos. Mientras que algunas de las anomalías psicobiológicas expuestas en la tabla 2 ya están bien establecidas (por ejemplo la hiperreactividad adrenérgica y reacción negativa motivada por HPA), otros de los mecanismos presentados tienen poco apoyo empírico o son básicamente teóricos en estos momentos. Los que están señalizados con un interrogante en la tabla 2 son tratamientos farmacológicos propuestos, que en este momento sólo se pueden considerar especulativos.

La hiperreactividad adrenérgica aparece asociada a unos síntomas de hiper-excitación, re-experiencia, pánico/ ansiedad, y probablemente de disociación y rabia/agresión. Según mis observaciones clínicas, el fármaco elegido sería un agonista adrenérgico alfa-2 como puede ser la clonidina, o un antagonista beta-adrenérgico como el propranolol.

La reacción negativa impulsada por el HPA se relaciona probablemente con la baja tolerancia al estrés que ostentan los pacientes con PTSD, y probablemente también interviene la sobre-regulación de los receptores de glucocorticoides. En teoría, se podría predecir que un tratamiento etiológico sería el disminuir la regulación de estos receptores con un glucocorticoide como el prednisona. Los SSRI también serían beneficiosos, porque el 5-HT modula el sistema HPA.

La desregulación opiácea puede ir relacionada tanto con el adormecimiento psíquico como con un mayor riesgo de abuso/dependencia química. Para algunos pacientes puede ser efectivo un antagonista narcótico, pero para otros no pues puede exacerbar los síntomas de re-experiencia y de hiperexcitación, tal y como lo muestra Glover<sup>(33)</sup>.

Una de las anomalías etiológicamente más importantes en el PTSD puede ser el factor de emisión de corticotropina (CRF) elevado. La razón es que el CRF presenta una localización única para encender simultáneamente toda una serie de respuestas biológicas adrenérgicas, HPA, inmunológicas, y más, ante el estrés. Teóricamente, un tratamiento apropiado sería el bloqueo directo (con fármacos experimentales como los agonistas de CRF), o mediante la intensificación de otros mecanismos neurobiológicos que atenúen la actividad del CRF

(por ejemplo, los impulsores experimentales Y neuropeptido, o los agonistas adrenérgicos alfa-2, a disposición del uso clínico, que atenúan la actividad locus coeruleus).

Los agentes antiencendido como la carbamecepina y el valproato han demostrado ser muy prometedores en bastantes de los estudios, sin embargo, no se han llevado a cabo análisis aleatorios con tales agentes.

La desregulación glutamatérgica se manifiesta como responsable etiológico de la disociación, y de las anormalidades en el procesado de información y de memoria relacionadas con el PTSD.

En teoría la normalización puede alcanzarse con fármacos que intensifiquen los mecanismos sinápticos de NMDA (n-metil-d-aspartato).

Tal y como se expone en la tabla 1, el 5-HT desempeña un papel directo o indirecto en la mediación de bastantes de los síntomas básicos (B, C y D) del PTSD y de los que se relacionan a él, que son clínicamente relevantes. Esto puede explicar el porqué los SSRI parecen una promesa anticipada como fármacos efectivos para el PTSD.

Aunque en el PTSD esté más elevada, la actividad de las tiroideas se mantiene en su nivel normal sin alcanzar cotas tirotoxicas. Es por ello, que no es recomendable el plantearse un agente antitiroideo, sino más bien el plantearse utilizar un agonista beta-adrenérgico, como el propanolol para anular los síntomas de hiperexcitación que posiblemente aparezcan como resultado de esta anomalía.

## COMORBILIDAD

Es muy poco frecuente que el PTSD aparezca solo. Por lo general, los pacientes con PTSD presentan al menos otra perturbación psiquiátrica de Axis I. Lo más común es que el PTSD sea comórbido con depresión, perturbaciones de ansiedad, y/o abuso o dependencia química. A la hora de seleccionar el mejor fármaco, el médico debe intentar recetar un fármaco que pudiera a la vez mejorar el PTSD y la perturbación comórbida. Un ejemplo clarísimo sería que prescribió con éxito Brady, al recetar el SSRI sertraline para tratar simultáneamente el PTSD y el abuso-dependencia de alcohol<sup>(6)</sup>.

En realidad sabemos poco sobre cómo puede influenciar la presencia de una o más perturbaciones comórbidas

a la hora de elegir qué fármaco recetar. Y eso se debe a que la mayoría de ensayos farmacológicos no se han dedicado a la valoración de los distintos grupos experimentales en cuanto a la comorbilidad se refiere. Si lo consideramos en su conjunto, las perturbaciones comórbidas más frecuentes en relación al PTSD son perturbaciones que responden al tratamiento con SSRI. Aquí se incluye la depresión, el pánico, la perturbación obsesivo-compulsiva, y el abuso/dependencia química. Además, también se asocian al PTSD una serie de síntomas clínicos significativos como rabia, agresión, impulsividad y conducta suicida. Todas estas perturbaciones comórbidas y los síntomas relacionados pueden ser reflejo de una actividad serotérgica inadecuada, y se sabe que responden a los SSRI y a otros intensificadores 5-HT.

## RECOMENDACIONES

La literatura publicada sobre farmacoterapia para el PTSD es escasa e inconsistente. Tal y como se muestra en la tabla 2, existe una serie de fármacos del futuro que están por desarrollar, así como ensayos de productos a realizar con agentes que actúen directamente sobre los sistemas HPA, opiáceos, CRF, y NMDA. Además, se necesitan ensayos clínicos aleatorios adicionales con todos los fármacos que se mencionan en este estudio. Estamos todavía en una posición demasiado preliminar en nuestro desarrollo de un cuerpo sólidamente empírico del conocimiento del tratamiento medicinal del PTSD, para que nadie prescriba recomendaciones totalmente fiables.

Sin embargo los pacientes necesitan el tratamiento hoy mismo. No pueden esperar a que toda la investigación esté completa. Por tanto, recomiendo como fármacos de primer orden para pacientes con PTSD los SSRI y los antiadrenérgicos. Lo que actualmente se puede constatar es que los SSRI pueden reducir los síntomas básicos (B,C, y D) del PTSD, los trastornos comórbidos (depresión, pánico, obsesivo/compulsivo, abuso químico/dependencia), y los síntomas clínicos significativos relacionados (como rabia, agresión, impulsividad, y conducta suicida). No obstante, aún quedan bastantes cuestiones fundamentales sobre el tratamiento con SSRI. Mientras que los primeros estudios declaraban que se necesitaba como mínimo un mes o dos

para que los SSRIs surtieran efecto, los estudios más recientes proponen que los pacientes fármaco-receptivos manifestarán mejoras después de sólo dos semanas de tratamiento<sup>(5)</sup>. Mientras que los primeros estudios sugerían que los SSRIs podían ser menos efectivos contra la re-experimentación y la excitación, que contra los síntomas de evitación/adormecimiento<sup>(5)</sup>, los estudios más recientes afirman que los SSRIs pueden mejorar con eficiencia todo el grupo de síntomas y producir así mismo una mejoría global<sup>(5)</sup>. Por otra parte, cuando se recetan SSRIs, es importante tener en cuenta que en ocasiones provocan efectos secundarios que son particularmente intolerables para pacientes con PTSD, como la excitación o el insomnio.

Los agentes antiadrenérgicos (como los agonistas alfa-2 o bloqueadores beta) han sido objeto de una escasa atención sistemática en los ensayos clínicos pese a la arrolladora evidencia de la desregulación adrenérgica en el PTSD. En mi práctica particular, normalmente lo que primero receto es clonidina. En la mayoría de los casos, la clonidina reduce los síntomas de excitación y de re-experimentación. Además, la disminución de actividad adrenérgica viene acompañada a menudo de un drástico descenso de los sín-

tomas disociativos, incluso entre aquellos pacientes con un PTSD complejo, provocado por un abuso sexual reiterado en la infancia. La ventaja de utilizar clonidina o un antagonista beta-adrenérgico es que el médico puede valorar el fármaco durante el transcurso de una a dos semanas. Si el fármaco funciona se observa enseguida (mucho más rápidamente que con un SSRI). Cuando uno que responde a la clonidina empieza a desarrollar una tolerancia al fármaco, el sustituirla por guanfacina (un agonista alfa-2 con una media vida mayor) suele restaurar el efecto terapéutico.

Para resumir, lo que recomiendo es comenzar con un agente antiadrenérgico. Si los síntomas persisten, como suele ocurrir, después de una valoración óptima, el fármaco siguiente a recetar es un SSRI. Si en los pacientes aparece insomnio y/o agitación, como suele ocurrir, la elección siguiente es añadir trazadona a la hora de acostarse. Si todavía siguen dándose síntomas clínicos significativos, después de una prueba de 8-10 semanas de duración del SSRI en su dosis óptima, es el momento de recomenzar. Hay que intentar dar un sentido a los síntomas refractarios desde una perspectiva psicopatológica, y considerar con cautela otro tipo de fármacos que hemos mencionado en este estudio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Van der Kolk BA, Dryfuss D, Michaels M, et al; Fluoxetine in post-traumatic stress disorder, *J Clin Psychiatry* 1994;55:517-522
- 2- Friedman MJ, Biological alteration in PTSD: implications for pharmacotherapy, In: Giller E, Weisaeth L, eds, *Bailliere's Clinical Psychiatry: International Practice and Research: Post-Traumatic Stress Disorder*, London: Bailliere Tindal; 1996;2:245-262
- 3- Rothbaum BO, Ninan PT, Thomas L, Sertraline in the treatment of rape victims with posttraumatic stress disorder, *J Traumatic Stress*, 1996;9:865-871
- 4- Marmar CR, Schoenfeld F, Weiss DS, et al, Open trial of fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder, *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 8):66-72
- 5- Davidson JRL, Malik ML, Sutherland SN, Response characteristics to antidepressants and placebo in post-traumatic stress disorder, *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:291-296
- 6- Brady KT, Sonne SC, Roberts JM, Sertraline treatment of comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol dependence, *J Clin Psychiatry*, 1995;56:502-505
- 7- Friedman MJ, Interrelationships between biological mechanism and pharmacology of post-traumatic stress disorder, In: Wolfe ME, Mosnaim AD, eds, *Posttraumatic Stress Disorder: Etiology, Phenomenology and Treatment*, Washington DC: American Psychiatric Press; 1990:204-225
- 8- Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, et al, Trial of trazone for post-traumatic stress using a multiple baseline group design, *J Clin Psychopharmacol*, 1996;16:294-298
- 9- Cook MD, Conner J, Retrospective review of hypnotic use in combination with fluoxetine or sertraline, *Clin Drug Invest*, 1995;9:212-216
- 10- Wells GB, Chu C, Johnson R, et al, Buspirone in the treatment of post-traumatic stress disorder, *J Clin Psychiatry*, 1991;55:517-522
- 11- Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY, *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*, Philadelphia, PA: Lippincott-Raven 1995
- 12- Yehuda R, McFarlane AC, Psychobiology of posttraumatic stress disorder, *Ann NY Acad Sci*, 1997;821
- 13- Kolb LC, Burris BC, Griffiths S, Propranolol and clonidine in the treatment of the chronic post-traumatic stress disorders of war, In: van der Kolk BA, ed *Posttraumatic Stress Disorder: Psychological and Biological Sequelae*, Washington DC: American Psychiatric Press; 1984:97-107
- 14- Famularo R, Kinscherff R, Fentón, Propranolol treatment for childhood post-traumatic stress disorder, acute type: a pilot study, *Am J Child Psychiatry* 1998;142:1244-1247
- 15- Friedman MJ, Southwick SM, Towards pharmacotherapy for PTSDSD, In: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY, eds, *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*, Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1995:465-481
- 16- Harmon RJ, Riggs PD, Clonidine for posttraumatic stress disorder in prechool children, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996;35:1247-1249
- 17- Horrigan JP, Guanfacine for PTSD nightmares (Letter) *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996;35:975-976
- 18- Horrigan JPBarnhill LJ, The supression of nightmares with guanfacine (Letter) *J Clin Psychiatry*, 1996;57:371
- 19- Kosten TR, Frank JB, Dan E, et al, Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder using phenelzine or imipramine, *J Nerv Ment Dis* 1991;179:366-370
- 20- Shestatzky M, Greenberg D, Lerer B, A controlled trial of phenelzine in post-traumatic stress disorder, *Psychiatr Res*, 1988;24:149-155
- 21- DeMartino R, Mollica RF, Wilk V, Monoamine oxidase inhibitors in post-traumatic stress disorder, *J Nerv Ment Dis*, 1995;183:510-515
- 22- Weizman R, Laor N, Schujovitsky A, et al, Platelet imipramine binding in patients, *Psychiatr Res*, 1996;63:143-150
- 23- Southwick SM, Yehuda R, Giller EL, et al, Use of tricyclics and monoamine oxidase inhibitors in the treatment of PTSD: a quantitative review, In: Murburg MM, ed *Catecholamine Function in Post-Traumatic Stress Disorder: Emerging Concepts*, Washington DC: American Psychiatric Press; 1994:293-305
- 24- Neal LA, Shapland W, Fox C, An open trial of moclobemide in the treatment of post-traumatic stress disorder, In *Clin Psychopharmacol* 1997;12:231-237
- 25- Baker DG, Diamond BI, Gillete G, et al, A double-blind, randomized placebo-controlled multi-center study of brofaromine in the treatment of post-traumatic stress disorder, *Psychopharmacology*, 1995;122:386-389
- 26- Katz RJ, Lott MH, Arbus P, et al, Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder with a novel psychotropic, *Anxiety*, 1995;1:169-174
- 27- Ver Ellen P, van Kammen DP: The biological findings in post-traumatic stress disorder: a review, *J Appl Soc Psychol*, 1990;20:1789-1821
- 28- Davidson J, Kudler H, Smith R, et al, Treatment of post-traumatic stress disorder with amitriptyline and placebo, *Arch Gen Psychiatry*, 1990;47:259-266
- 29- Reist C, Kauffman CD, Haier RJ, et al, A controlled trial of desipramine in 18 men with post-traumatic stress disorder, *Am J Psychiatry*, 1989;146:513-516
- 30- Braun P, Greenberg D, Dasberg H, et al, Core symptoms of post-traumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment, *J Clin Psychiatry*, 1990;51:236-238
- 31- Gelpin E, Bonne O, Peri T, et al, Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study, *J Clin Psychiatry*, 1996;57:390-394
- 32- Post RM, Weiss SRB, Smith MA, Sensibilization and kindling: implications for the evolving neural substrate of PTSD, In: Friedman MJ, Charney DS, Deutch A, eds, *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*, Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1995:203-224
- 33- Clover H, A preliminary trial of nalmefane for the treatment of emotional numbing in combat veterans with posttraumatic stress disorder, *Israel J Psychiatry Related Sci*, 1993;30:225-263
- 34- McGeen MD, Cessation of self-mutilation in a patient with borderline personality disorder treated with naltrexone (Letter), *J Clin Psychiatry*, 1997;58:32-33
- 35- Dillard ML, Bendfeldt F, Jernigan P, Use of thioridazine in post-traumatic stress disorder, *South Med J*, 1993;86:1276-1278
- 36- Hamner MB, Clozapine treatment for a veteran with comorbid psychosis and PTSD (Letter), *Am J Psychiatry*, 1996;153:841
- 37- Krystal JH, Bennett A, Bremner ID, et al, Toward a cognitive neuroscience of dissociation and altered memory functions in post-traumatic stress disorder, In: Friedman AS, Charney DS, Deutch AY, eds *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to PTSD*, Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1995:239-270
- 38- Rasmusson AM, Charney DS, Animal models of relevance to PTSD, *Ann NY Acad Sci*, 1987;821:332-351